ECHA
EUROPEAN CHEMICALS AGENCY

Guía Práctica 5

Cómo comunicar los análisis (Q)SAR

Versión	Cambios	Fecha
Versión 1.0	Primera versión.	Marzo 2010
Versión 2.0	Revisión de la estructura y el contenido de la Guía práctica. La actualización incluye lo siguiente: • Corrección de los hipervínculos dañados en todo el documento. • Cambios en las capturas de pantallas de IUCLID y mejora del texto asociado para hacerlo más claro. • En el apartado 2 sobre «Primeros pasos con los análisis Q(SAR)» se explica cómo comenzar a utilizar los instrumentos elaborados en los proyectos de investigación y desarrollo.	Diciembre 2012

Guía práctica 5: Cómo comunicar los análisis (Q)SAR

TemplateReferencia: ECHA-10-B-10.1-ES
ISBN-13: 978-92-9217-004-2
ISSN: 1831-6727
Fecha publ.: diciembre de 2012
Lengua: ES

© Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, 2012

Portada © Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

Cláusula de exención de responsabilidad: El presente documento es una traducción operativa de un documento original en inglés. Dicho original puede encontrarse en la página web de la ECHA.

Reproducción autorizada con indicación de la fuente bibliográfica en la forma «Fuente: Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, http://echa.europa.eu/», y previa notificación por escrito a la Unidad de Comunicación de la ECHA (publications@echa.europa.eu)

Si tiene alguna duda o comentario con respecto a este documento, por favor utilice el formulario de solicitud de información (citando la referencia y la fecha de publicación). El formulario de solicitud de información está disponible en la siguiente dirección de Internet: http://echa.europa.eu/contact

Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

Dirección postal: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia
Dirección de visita: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

Índice

1. Introducción 5

2. Primeros pasos con los análisis Q(SAR) 6

2.1 Caracterización de sustancias 6

2.2 Modelos (Q)SAR 6

2.3 Evaluación general de la adecuación y la comunicación 6

3. Cómo aplicar y comunicar los análisis (Q)SAR conforme a REACH 8

3.1 ¿Qué documentos de orientación debería leer? 8

3.2 ¿Es válido el modelo (Q)SAR? 8

3.3 ¿Corresponde la sustancia al ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR? 9

3.4 ¿Es la predicción del modelo adecuada para los fines de clasificación y etiquetado o de valoración del riesgo? 9

3.5 ¿Cómo comunicar una predicción (Q)SAR en IUCLID 5? 10

4. Información adicional 16

1. Introducción

El Reglamento (CE) n.º 1907/2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de sustancias y preparados químicos (en adelante, REACH) contempla el uso de métodos sin ensayos como las relaciones (cuantitativas) entre estructura y actividad [(Q)SAR], la agrupación de sustancias y la extrapolación para la adaptación de los regímenes de ensayo estándar. Más concretamente, el considerando 47 de REACH determina los objetivos del Reglamento en lo que respecta a evitar ensayos innecesarios con animales vertebrados:

> *«[…] es necesario sustituir, disminuir o perfeccionar los ensayos con animales vertebrados. La aplicación del presente Reglamento debe basarse, siempre que sea posible, en la utilización de métodos de ensayo alternativos, adecuados para la evaluación de los riesgos para la salud y el medio ambiente de los productos químicos. Debe evitarse el uso de animales recurriendo a métodos alternativos validados por la Comisión u organismos internacionales, o reconocidos por la Comisión o por la Agencia como adecuados para cumplir los requisitos de información con arreglo al presente Reglamento».*

Antes de plantearse realizar ensayos con animales vertebrados, hay que explorar estos métodos y otras fuentes de información. Esta guía práctica ofrece una visión general de aspectos importantes para predecir las propiedades de las sustancias utilizando modelos (Q)SAR tal como se establece en el Reglamento REACH. Encontrará información más detallada en los documentos de orientación (ver apdo. 3.1).

Esta guía práctica no describe los requisitos que hay que cumplir para pasar la comprobación de la integridad técnica, que se explican en el Manual de presentación de expedientes nº 05, Cómo cumplimentar un expediente técnico para registros y notificaciones IDOPP.

2. Primeros pasos con los análisis Q(SAR)

Utilizar modelos (Q)SAR con programas informáticos es bastante sencillo. Sin embargo, hace falta tener experiencia y entender bien los modelos (Q)SAR para valorar si las predicciones son fiables y adecuadas para los fines de clasificación y etiquetado o valoración de riesgos y, por tanto, si pueden utilizarse en lugar de los ensayos.

Los solicitantes de registro deben ser precavidos al utilizar los instrumentos creados en proyectos de investigación y desarrollo y otras técnicas innovadoras para la predicción de propiedades y la exención de datos, ya que no son necesariamente adecuados como instrumentos de registro para REACH y CLP. Se aconseja a los solicitantes de registro que tengan presentes las limitaciones de esas predicciones, que dependerán del modelo concreto que utilicen y pueden ser específicas de cada caso. No obstante, es posible que las predicciones no normalizadas e innovadoras puedan contribuir a elaborar una descripción más completa de la propiedad de una sustancia como parte de un procedimiento de ponderación de pruebas (WoE) o como parte de una estrategia de pruebas integrada (ITS), aun cuando no sea posible predecir adecuadamente la propiedad para REACH y CLP utilizando solo la técnica.

2.1 Caracterización de sustancias

La estructura química ha de estar perfectamente definida, con arreglo a la Orientación para la identificación y la denominación de sustancias en REACH. Hay que examinar todos los componentes individuales de las sustancias multicomponente. La composición de las sustancias definidas ha de incluir también las impurezas conocidas (y aditivos, si los hubiere). En el caso de las sustancias UVCB, hace falta un criterio experto para decidir si se pueden identificar estructuras que sean representativas de la sustancia. En el caso de un producto de transformación estable, éste deberá ser identificado. Normalmente hace falta una representación estructural adecuada de la sustancia química (SMILES, archivo mol, etc.). Si es necesario, se tendrá en cuenta la estereoquímica.

2.2 Modelos (Q)SAR

Los modelos SAR y QSAR –colectivamente denominados (Q)SAR– son modelos teóricos que pueden utilizarse para predecir de forma cuantitativa o cualitativa las propiedades fisicoquímicas y biológicas (por ejemplo, un parámetro (eco)toxicológico) y el destino final en el medio ambiente de los compuestos, a partir del conocimiento de su estructura química. Un SAR es una relación cualitativa que relaciona una (sub)estructura con la presencia o ausencia de una propiedad o actividad de interés. Un QSAR es un modelo matemático que relaciona uno o varios parámetros cuantitativos –obtenidos de la estructura química– con una medición cuantitativa de una propiedad o actividad. Para predecir una propiedad de una sustancia química, hay que valorar la validez del modelo (Q)SAR seleccionado y hay que verificar si la sustancia química corresponde al ámbito de aplicabilidad para generar una predicción fiable.

2.3 Evaluación general de la adecuación y la comunicación

A fin de generar una predicción fiable y adecuada de la presencia o ausencia de una propiedad de la sustancia química y cumplir los requisitos de información de REACH, un resultado de un (Q)SAR debe cumplir las condiciones indicadas en el Anexo XI de REACH (1.3): (i) debe utilizarse un modelo (Q)SAR cuya validez científica esté demostrada y (ii) la sustancia debe corresponder al ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR, (iii) la predicción debe ser apta para el fin regulador, y (iv) la información debe estar bien documentada. El expediente de registro ha de incluir una evaluación de los tres primeros puntos si las propiedades de la sustancia se predicen utilizando modelos (Q)SAR. En el caso de que no haya información suficiente al respecto de todos ellos, podría utilizarse una predicción como parte de un procedimiento de ponderación de las pruebas o como información complementaria. Cuanto más se aproxime el resultado a un punto de decisión de regulación (por ejemplo, la

clasificación de una sustancia como peligrosa frente a la ausencia de clasificación), más precisas deberán ser las predicciones o más detallada la justificación. Las consecuencias que pueda tener una decisión equivocada basada en la predicción de las propiedades serán el indicador del grado de incertidumbre aceptable para esa predicción.

3. Cómo aplicar y comunicar los análisis (Q)SAR conforme a REACH

3.1 ¿Qué documentos de orientación debería leer?

El documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química contiene un resumen sobre cómo utilizar datos no obtenidos de ensayos mediante la aplicación de modelos (Q)SAR en el capítulo R.4.3.2.1 Datos de (Q)SAR:
Capítulo R.4: Evaluación de la información disponible

El documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química contiene una parte dedicada a las metodologías de cálculo en el capítulo R.6.1 Orientación sobre los análisis (Q)SAR:
Capítulo R.6: El análisis (Q)SAR y la agrupación de las sustancias químicas

Los documentos de orientación específica de cada uno de los parámetros, incluidos en la Orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, contienen instrumentos y procedimientos pertinentes para los parámetros de interés, en el:
Capítulo R.7: Orientaciones específicas de parámetros

Para la salud humana, los (Q)SAR disponibles pueden ser adecuados principalmente para identificar peligros, en especial en un procedimiento de ponderación de las pruebas como el descrito en la Orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química, en el:
Capítulo R.8: Caracterización de la relación entre la dosis [concentración] y la respuesta para la salud humana

En la Orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química, Capítulo R.10.2.2.2 (Q)SAR y los planteamientos de agrupación, se indican varios instrumentos (Q)SAR que se pueden utilizar para determinar las Concentraciones previstas sin efecto (PNEC):
Capítulo R.10: Caracterización de la relación entre la dosis [concentración] y la respuesta para el medio ambiente

Desde el documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química se puede acceder a la información sobre el uso de los datos de degradación y bioacumulación sin ensayos relativos a sustancias químicas persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) en el:
Capítulo R.11: Evaluación PBT

3.2 ¿Es válido el modelo (Q)SAR?

La validez de los modelos (Q)SAR para fines de regulación se caracteriza y se documenta conforme a los cinco principios acordados por la OCDE y descritos en el documento REACH R.6.1 Orientación sobre los análisis (Q)SAR:

1. El modelo (Q)SAR debe estar asociado a un parámetro definido.
2. El modelo (Q)SAR debe estar expresado por medio de un algoritmo inequívoco.
3. El modelo (Q)SAR debe estar asociado a un ámbito de aplicabilidad definido.
4. El modelo (Q)SAR debe estar asociado a una ejecución apropiada del modelo (la «bondad» estadística del modelo, su solidez y predictividad).

5. El modelo (Q)SAR debe estar asociado a una interpretación mecanística de los parámetros de salud humana y ecotoxicología, si es posible.

Incluir una referencia a un modelo bien documentado o un formulario de presentación de modelos (Q)SAR (QMRF), adjunto al expediente, será beneficiosa para quien presenta el expediente y es muy recomendable. Para más información sobre cómo generar el QMRF, consulte el documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6: El análisis (Q)SAR y la agrupación de sustancias químicas (R.6.1.9.1). Tenga en cuenta que la finalidad de la base de datos de modelos (Q)SAR del CCI (QMDB) es proporcionar información sobre los modelos (Q)SAR presentados al CCI para su revisión por homólogos (http://qsardb.jrc.it/qmrf/search_catalogs.jsp).

No se ha contemplado un proceso formal de adopción de los modelos (Q)SAR. La validez, aplicabilidad y adecuación de los modelos (Q)SAR para los fines de regulación se valorará caso por caso.

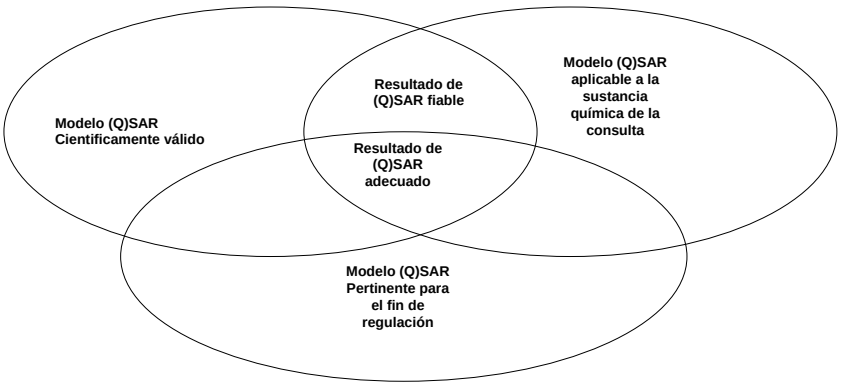
NOTA: Un modelo (Q)SAR válido no produce necesariamente una predicción válida. Es necesario valorar si la sustancia corresponde al ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR, si los resultados son adecuados para los fines de clasificación y etiquetado o valoración de riesgos y si se aporta documentación fiable y adecuada sobre el método aplicado.

3.3 ¿Corresponde la sustancia al ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR?

A fin de obtener una predicción fiable, es importante verificar que la sustancia química de interés corresponde al ámbito de aplicabilidad del modelo. El concepto de ámbito de aplicabilidad se introdujo para valorar la probabilidad de que una sustancia química estuviera incluida en el conjunto de entrenamiento del modelo (Q)SAR y está relacionado con la fiabilidad de la predicción. La aplicabilidad de un modelo podría basarse, por ejemplo, en las (sub)estructuras presentes en las moléculas o en un rango de valores moleculares descriptivos o predictivos. El ámbito de aplicabilidad también se puede definir a través de sustancias químicas (o sus metabolitos o productos de degradación) que tengan los mismos mecanismos de reacción: por ejemplo, ciertos tipos de reactividad o interacción con biomoléculas. A veces no es la propia sustancia química la que reacciona con las biomoléculas, sino sus metabolitos o productos de degradación Por tanto, también es importante investigar las vías metabólicas o de degradación y la reactividad de los metabolitos o productos de degradación. Para más información, consulte el documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6: El análisis (Q)SAR y la agrupación de sustancias químicas (R.6.1.5.3).

3.4 ¿Es la predicción del modelo adecuada para los fines de clasificación y etiquetado o de valoración del riesgo?

Para que una predicción (Q)SAR sea adecuada, no sólo debe ser fiable, sino también pertinente para la decisión de regulación. La adecuación de la predicción del modelo para los fines de clasificación y etiquetado o valoración de riesgos dependerá en gran medida del parámetro. Podría hacer falta información adicional para valorar la adecuación de la predicción generada en el contexto de una decisión de regulación. Por tanto, es necesario valorar la validez (¿se cumplen los cinco principios de la OCDE sobre la validez científica de un modelo?), la aplicabilidad (¿cabe esperar predicciones fiables si se aplica el modelo a la sustancia de interés?) y la pertinencia (¿se genera la información necesaria para la valoración de riesgos o la clasificación y el etiquetado?) de cada predicción concreta.



3.5 ¿Cómo comunicar una predicción (Q)SAR en IUCLID 5?

Para comunicar una predicción (Q)SAR en IUCLID 5, hay que aportar la siguiente información:

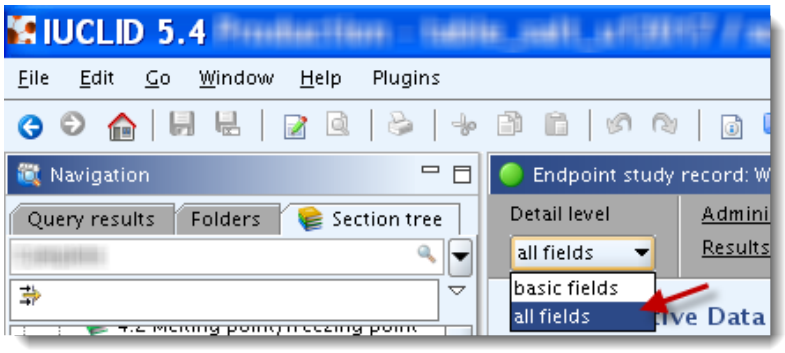
1. Información sobre la validez del modelo (Q)SAR.
2. Verificación de que la sustancia corresponde al ámbito de aplicabilidad del modelo (Q)SAR.
3. Valoración de la adecuación de los resultados para los fines de clasificación y etiquetado o de valoración del riesgo.

La información sobre estos tres aspectos debe recopilarse con arreglo al formato de presentación de predicciones (Q)SAR (QPRF). Para más información sobre el QPRF, consulte el documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6: El análisis (Q)SAR y la agrupación de sustancias químicas (R.6.1.10.1).

Nota: La sustancia objeto de la solicitud de registro puede contener más de un componente o impurezas. En tales casos, puede ser útil preparar un registro de estudios de parámetros específico de cada componente y un QPRF para cada constituyente o impureza, a fin de poder tratar cada sustancia química por separado (recomendado si los componentes tienen diferentes propiedades y, por tanto, hay que aplicar diferentes modelos, evaluaciones, etc.).

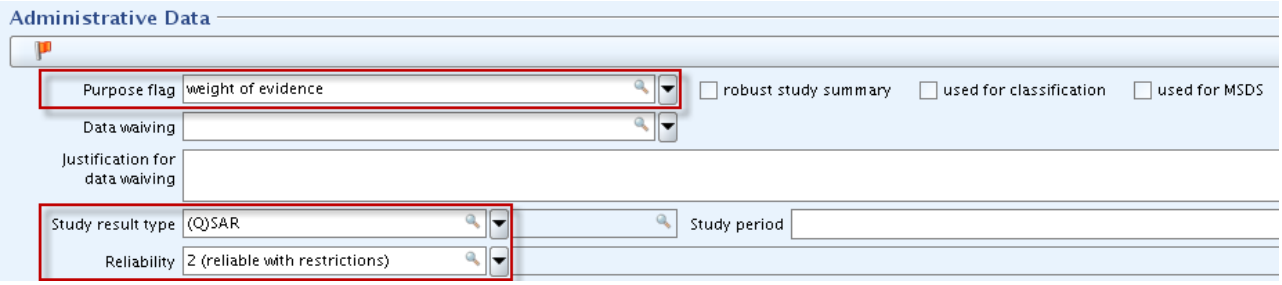
La información se presentará en los registros de estudios de parámetros de IUCLID 5 de la forma siguiente:

Seleccione «all fields» en el menú desplegable «Detail level».



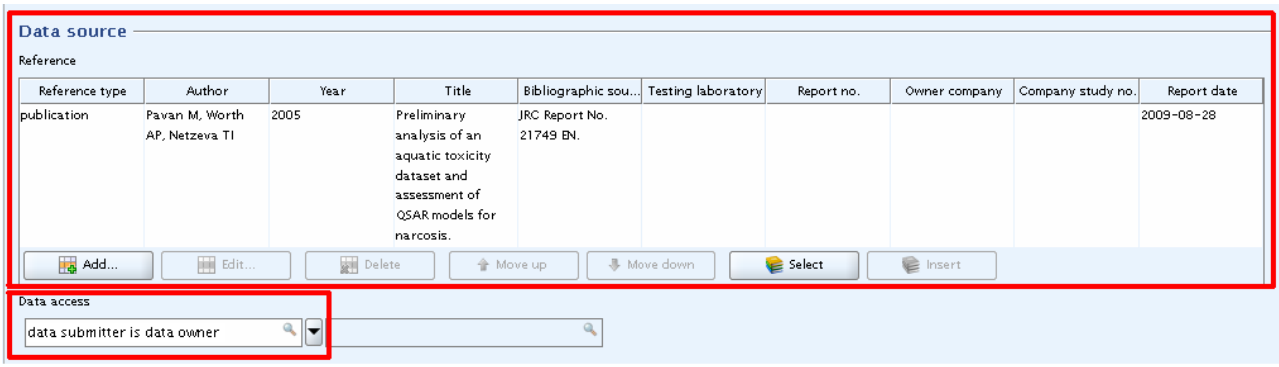
Bloque «Administrative data»

- El campo «Purpose flag» indica si la estimación se utiliza como estudio clave, como información complementaria o en un procedimiento de ponderación de las pruebas.
- El campo «Study result type» ha de indicar «(Q)SAR».
- El campo «Fiabilidad» indica la puntuación de fiabilidad, teniendo en cuenta que normalmente su máximo debería ser de 2 para las predicciones (Q)SAR.



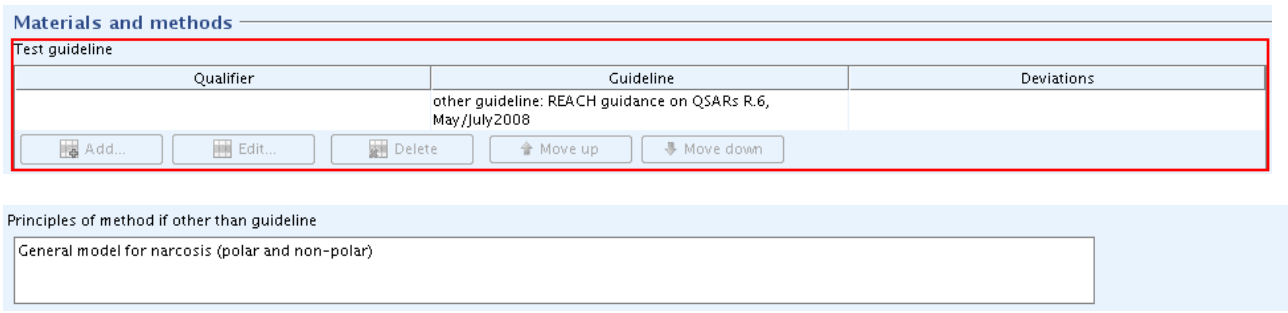
Bloque «Data source»

- El campo «Reference type» indica si la referencia es una publicación o proviene del archivo de ayuda de un programa informático, de un modelo interno de la empresa, etc.
- Los campos «Author» y «Year» se utilizan para indicar quién ha desarrollado el modelo y el año de su desarrollo o publicación. Además, el campo «Title» indica el nombre del programa informático y su versión o publicación, y el campo «Bibliographic source» contiene información acerca de dónde se puede obtener el modelo.
- El campo «Data access» aporta información sobre la accesibilidad de la predicción.



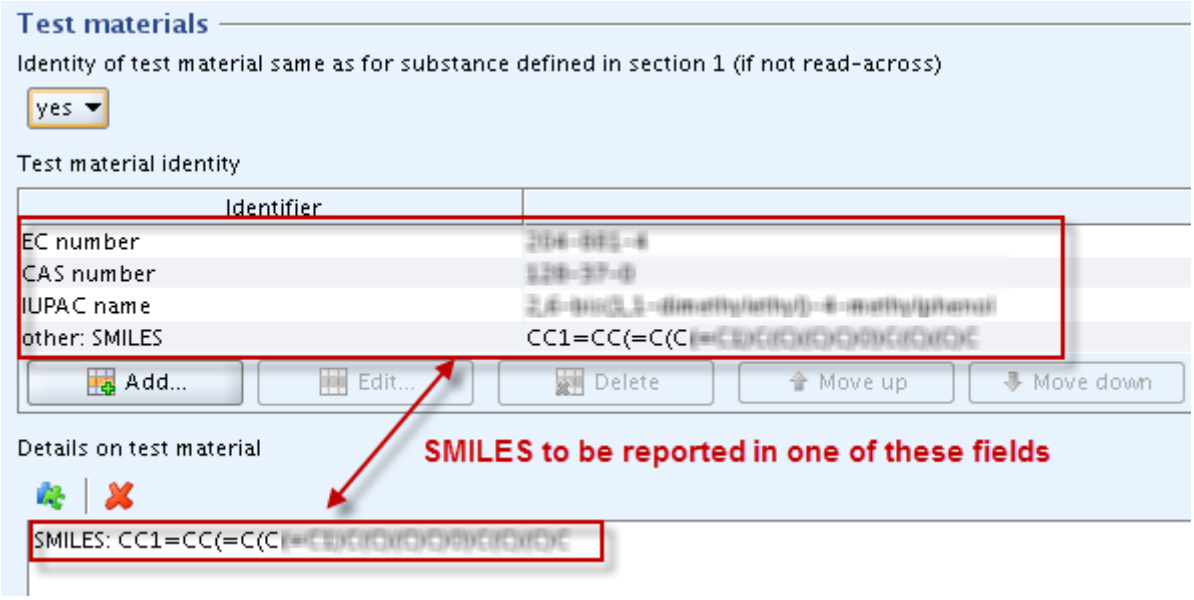
Bloque «Materials and methods»

- Debe asegurarse de cumplimentar el campo «Test guideline», por ejemplo con el valor «other guideline» acompañado de texto en el campo contiguo. Podría citar el documento de orientación REACH sobre la validación de los modelos (Q)SAR o las directrices de ensayo utilizadas para generar los datos para el conjunto de entrenamiento.
- El campo «Principles of method other than guideline» se utiliza para indicar el nombre del modelo.



Bloque «Test materials»

- Seleccione «yes» en el menú desplegable «Test material same as for substance defined in section 1 (if not read across)», si el modelo (Q)SAR se aplica a la sustancia como se indica en la sección 1.1 del expediente IUCLID 5. Si la predicción (Q)SAR se refiere a un componente de la sustancia, seleccione «no» e indique la identidad del componente en «Test material identity».
- El campo «Test material identity» se utiliza para incluir información sobre la sustancia objeto de la predicción. Tenga en cuenta que la sustancia objeto de la solicitud de registro puede contener más de un componente o impureza. Para cada uno de ellos puede ser útil preparar un registro de estudios de parámetros específico, a fin de poder tratar cada sustancia química por separado.
- El campo «Test material identity» o el campo «Details on test material» se utiliza para indicar la notación SMILES.
- Puede incluir información confidencial en «Confidential details on test material».

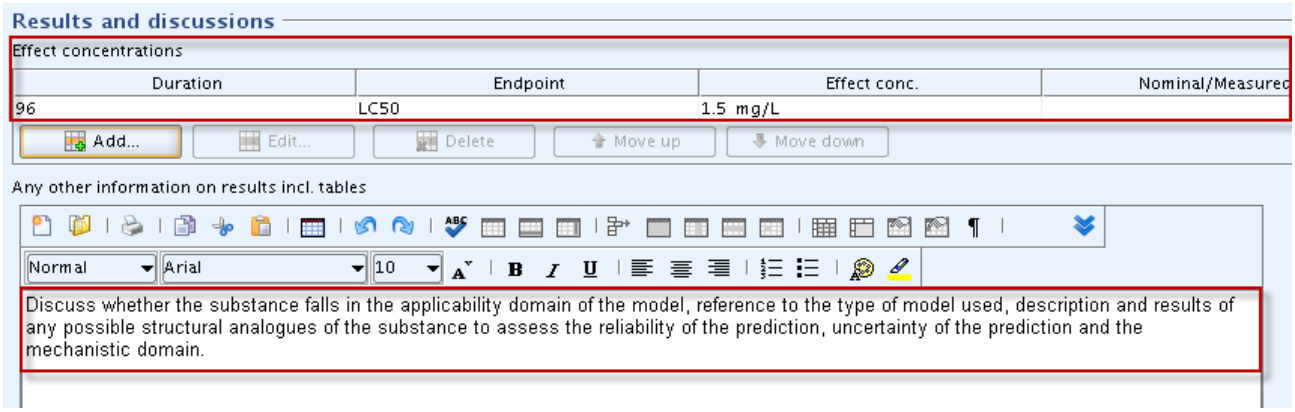


Bloque «Results and discussion»

- En un caso normal, deberá indicar los resultados en los campos de resultados previstos a tal efecto. De este modo podrá transferir automáticamente la información de estos campos de resultados al informe sobre la seguridad química (ISQ) cuando utilice el complemento ISQ de IUCLID 5. Las lista de campos a cumplimentar en el bloque

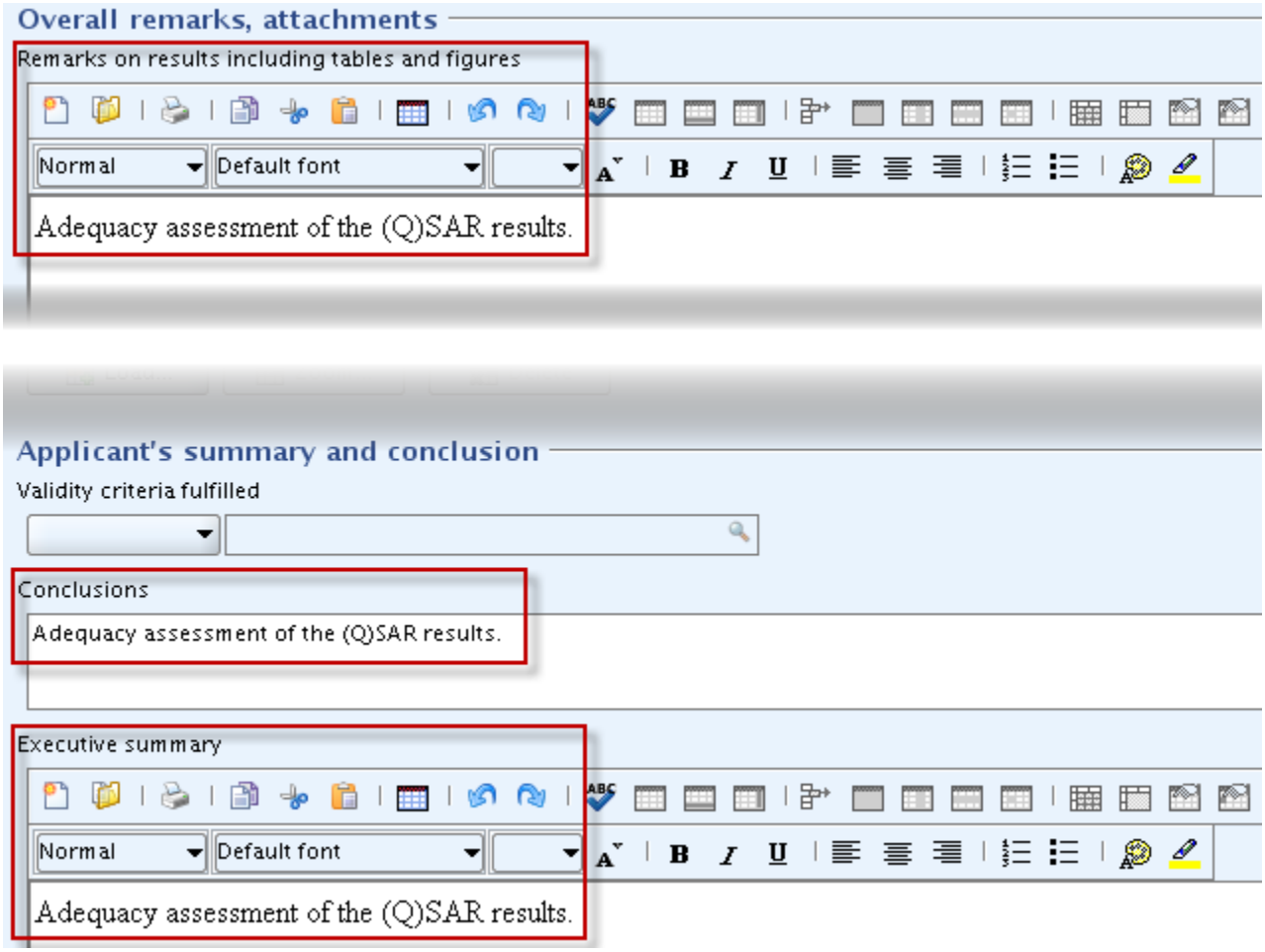
«Results and discussion» variará según el parámetro. Por tanto, es recomendable consultar el Manual de presentación de datos 5 «Cómo cumplimentar un expediente técnico para registros y notificaciones IDOPP» si necesita instrucciones para cumplimentar los resultados.

- Los campos «Details on results» o «Any other information on results incl. tables» se utilizan para incluir la referencia al tipo de modelo utilizado, la descripción de su ámbito de aplicabilidad y su dominio mecanístico (de los parámetros de toxicidad y ecotoxicidad, si es posible). Además, en este campo también debe incluirse una discusión sobre la validez del modelo, sobre si la sustancia corresponde al ámbito de aplicabilidad y sobre la fiabilidad o incertidumbre de la predicción.

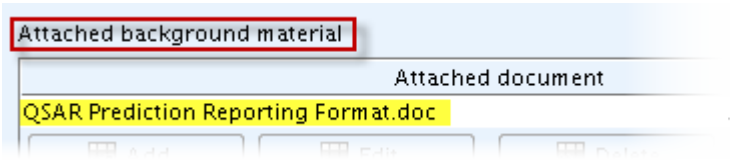

Results and discussions
Effect concentrations
Duration
Endpoint
Effect conc.
Nominal/Measured
96
LC50
1.5 mg/L
Add...
Edit...
Delete
Move up
Move down
Any other information on results incl. tables
Normal
Arial
10
Discuss whether the substance falls in the applicability domain of the model, reference to the type of model used, description and results of any possible structural analogues of the substance to assess the reliability of the prediction, uncertainty of the prediction and the mechanistic domain.

Bloque «Overall remarks, attachments» o «Applicant's summary and conclusions»

- El resultado de la evaluación de la adecuación para un fin de regulación (valoración de riesgos, clasificación y etiquetado o análisis PBT) debe indicarse en «Overall remarks», «Conclusion» o «Executive summary».



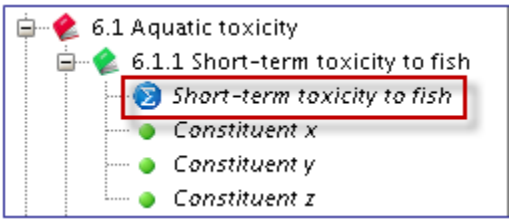
Además, se recomienda adjuntar el QPRF y el QMRF en «Attached background material». Estos formatos están disponibles, respectivamente, en los capítulos R.6.1.10 y R.6.1.9 de Orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química que se puede consultar en: http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r6_en.pdf



El archivo mol utilizado para elaborar la predicción (Q)SAR también se puede adjuntar en «Attached background material».

Resumen de estudios de parámetros

Es aconsejable crear además un resumen de estudios de parámetros cuando haya más de un registro de estudios de parámetros y facilitar la evaluación global del parámetro concreto. Hacerlo permitirá transferir automáticamente esta información al ISQ cuando se use el complemento ISQ del IUCLID 5.


6.1 Aquatic toxicity
6.1.1 Short-term toxicity to fish
Short-term toxicity to fish
Constituent x
Constituent y
Constituent z

4. Información adicional

- Documento de orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química
  http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment
- Caja de herramientas de aplicación de los análisis (Q)SAR
  http://www.oecd.org/chemicalsafety/testingofchemicals/oecdquantitativestructure-activityrelationshipsprojectqsars.htm
- Categorías OCDE según la OCDE
  http://webnet.oecd.org/hpv/ui/ChemGroup.aspx
- Portal global de la OCDE (eChemPortal)
  http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en
- Manual de presentación de datos 5 «Cómo cumplimentar un expediente técnico para registros y notificaciones IDOPP»
  http://echa.europa.eu/documents/10162/13653/dsm5_tech_dossier_en.pdf
- Manual del usuario final de IUCLID 5
  http://iuclid.echa.europa.eu/index.php?fuseaction=home.documentation&type=public

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA
ECHA.EUROPA.EU